

**Michał Nowicki¹, Bolesław Rutkowski² w imieniu Grupy Roboczej Krajowego Konsultanta w dziedzinie Nefrologii**¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Grupa Robocza: Bolesław Rutkowski (GUMed Gdańsk), Andrzej Więcek (ŚIUM Katowice), Michał Nowicki (UM Łódź), Kazimierz Ciechanowski (PAM Szczecin), Alicja Dębska-Ślizień (GUMed Gdańsk), Magdalena Durlik (WUM Warszawa), Jolanta Małyszko (UM Białystok)

Krótko- i długodziałające czynniki pobudzające erytropoezę — kiedy, komu, dlaczego?

Short- and long-acting erythropoiesis stimulating agents — when, to whom and why?

ABSTRACT

Erythropoiesis stimulating agents (ESA) are the cornerstone of anemia management in patients at all stages of chronic kidney disease. The serum half-life of the first ESAs introduced for clinical applications, i.e. epoetin alfa and beta ranged from 7–9 hours after an intravenous injection to 19–24 hours after an administration via a subcutaneous route. Subsequently introduced ESAs like darbepoetin alfa or methoxy-polyethylene glycol of epoetin beta show much longer action with serum half-life up to 137 hours in case of the latter agent. The main prerequisite for an introduction of long-acting ESAs was an increased comfort to the patient due to a lower number of injections and a promise of better stability of achieved hemo-

globin values. The variability of hemoglobin concentrations is a newly described predictive factor of mortality in chronic kidney disease patients. Despite a rapidly growing experience with long-acting ESA there has been no convincing evidence showing that the treatment with long-acting ESA could lead to less fluctuations in hemoglobin values and even there were several publication showing that the opposite might be true, i.e. that the shorter-acting ESA may provide a better stability of hemoglobin. It is therefore fully justifiable to use shorter-acting ESA as an equally effective alternative to long-acting ESA in both chronic dialysis patients and predialysis subjects.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 2, 132–137**Key words: erythropoiesis-stimulating agents, erythropoietin, renal anemia, pharmacokinetics**

WSTĘP

Leczenie niedokrwistości występującej w przebiegu przewlekłej choroby nerek jest obecnie oparte na uzupełnianiu niedoborów, w tym przede wszystkim żelaza i witamin, eliminowaniu dodatkowych czynników mogących wpływać na powstanie niedokrwistości, takich jak na przykład stany zapalne, utrata krwi,

wtórna nadczynność przytarczyc, oraz podawaniu czynników pobudzających erytropoezę [1]. Te ostatnie leki wprowadzono do leczenia niedokrwistości już na przełomie lat 80. i 90. XX wieku. Pierwszym preparatem zastosowanym w tym wskazaniu była rekombinowana ludzka erytropoetyna (epoetyna) alfa. Wkrótce potem w Europie wprowadzono kolejny lek — epoetynę beta. Na początku pierwszej de-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Transplantologii Nerek Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
e-mail: nefro@wp.pl

kady XXI wieku wprowadzono darbepoetynę alfa, a następnie glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta [2].

CZYNNIKI POBUDZAJĄCE ERYTROPOEZĘ, ICH STRUKTURA I MECHANIZM DZIAŁANIA

Erytropoetyna (EPO) jest hormonem o strukturze glikoproteinowej wytwarzanym u człowieka w życiu pozapłodowym w nerkach, jak również w bardzo niewielkim stopniu w wątrobie. Erytropoetyna kontroluje wytwarzanie krwinek czerwonych poprzez zapobieganie apoptozie ich postaci prekursorowych [głównie jednostek tworzących skupisko kolonii erytrocytów (BFU-E, *burst-forming unit-erythrocytes*) i (CFU-E, *colony-forming unit, erythrocyte*)] w szpiku kostnym [3]. Dojrzałe krwinki czerwone nie odpowiadają na erytropoetynę i jedynie w niektórych rzadko spotykanych sytuacjach (np. podróż z miejsc położonych na dużej wysokości do tych na mniejszej wysokości) uwalniane ze szpiku retikulocyty mogą, przy zahamowaniu wydzielania endogennej erytropoetyny, ulegać neocytoлизie w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego [3, 4]. Wydzielanie erytropoetyny zwiększa się przy niedotlenieniu tkanki nerkowej w mechanizmie sensora tlenowego. Działanie erytropoetyny na komórki prekursorowe w szpiku kostnym zachodzi poprzez receptory erytropoetynowe (EPO-R) znajdujące się na powierzchni komórek prekursorowych szpiku. W miarę dojrzewania tych komórek ekspresja receptorów zmniejsza się, powodując utratę wrażliwości na działanie erytropoetyny [3].

Jak już wspomniano powyżej, po sklonowaniu na początku lat 80. XX wieku genu kodującego ludzką erytropoetynę hormon ten w postaci rekombinowanej zaczęto stosować do leczenia niedokrwistości u ludzi [4, 5]. Współczesne zastosowanie kliniczne epoetyny wykracza jednak poza leczenie niedokrwistości nerkopochodnej. Lek ten obecnie wykorzystuje się też w leczeniu niedokrwistości spowodowanej chemioterapią, w niektórych chorobach hematologicznych (np. w szpiczaku mnogim), w niedokrwistości u wcześniaków, przy autotransfuzjach krwi, przeszczepieniach szpiku oraz w niedokrwistości związanej z nabytym niedoborem odporności [6].

Szkielet cząsteczki erytropoetyny stanowi łańcuch polipeptydowy, do którego są dołączone cztery łańcuchy węglowodanowe. Każdy z nich ma dodatkowo dołączone reszty

kwasu sialowego (łącznie w całej cząsteczce może ich być maksymalnie 14). Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi około 30,4 kDa [3]. Glikozylacja łańcucha peptydowego i liczba przyłączonych reszt kwasu sialowego warunkują aktywność biologiczną EPO i okres półtrwania w surowicy; im większa liczba przyłączonych reszt kwasowych, tym mniejsze powinowactwo do receptora erytropoetynowego, ale dłuższy czas półtrwania i w następstwie skuteczniejsza stymulacja erytropoezy [7].

W 2004 roku do zastosowań klinicznych wprowadzono nowy biofarmaceutyk o właściwościach erytropoetycznych, w którym poprzez zmiany struktury aminokwasowej łańcucha polipeptydowego erytropoetyny uzyskano możliwość dołączenia dodatkowych dwóch łańcuchów węglowodanowych i reszt kwasu sialowego (hiperglikozylacja). Pozwoliło to na wydłużenie czasu działania i zwiększenie aktywności biologicznej *in vivo*. Maksymalna liczba reszt kwasu sialowego zwiększyła się do 22, a masa cząsteczkowa wzrosła do 37,1 kDa [7]. Uzyskany w ten sposób czynnik — darbepoetyna alfa — wykazuje mniejsze powinowactwo do receptora erytropoetynowego, ale równocześnie około 3-krotnie dłuższy czas półtrwania w surowicy. Ponieważ pod względem chemicznym cząsteczka darbepoetyny alfa nie jest rekombinowaną erytropoetyną, ponieważ różni się od rekombinowanej erytropoetyny strukturą pierwszorzędową, dla określenia całej grupy cząsteczek erytropoetycznych wprowadzono nazwę czynniki pobudzające erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*). Obecnie do grupy ESA należą: epoetyna alfa, beta i delta, darbepoetyna alfa i glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta [1]. Ten ostatni lek wprowadzono do leczenia niedokrwistości w krajach Europy w 2007 roku. Jest on chemicznie zmodyfikowaną cząsteczką epoetyny beta (wcześniej wytworzonej konwencjonalnymi metodami biotechnologicznymi). Modyfikacja chemiczna polega na dołączeniu przez mostki amidowe do łańcucha polipeptydowego 30 kDa cząsteczki glikolu metoksypolietylenowego [8]. Dzięki tym zmianom związek ten ma znacznie dłuższy czas działania niż rekombinowana epoetyna alfa (przy podawaniu dożylnym około 15-krotnie dłuższy, a podskórnym ok. 5-krotnie) [8, 9].

Wszystkie wymienione powyżej czynniki pobudzające erytropoezę różnią się swoją strukturą i w konsekwencji mają różne właściwości farmakokinetyczne, takie jak czas działania i powinowactwo do receptora erytropo-

»Współczesne zastosowanie kliniczne epoetyny wykracza jednak poza leczenie niedokrwistości nerkopochodnej◀◀

Tabela 1. Czas działania czynników erytropoetycznych dostępnych w Polsce (zmodyfikowane wg Sułowicz [9])

Rodzaj preparatu	Nazwa handlowa	Czas półtrwania w surowicy	
		Droga podania i.v.	s.c.
Epoetyna alfa	Eprex®	6,8	19,4
Epoetyna beta	Neorecormon®	8,8	24,2
Darbepoetyna alfa	Aranesp®	25,3	48,8
Glikol metoksy-PE epoetyny beta	Mircera®	133	137

i.v. (intravenous) — dożylnie; s.c. (sub cutis) — podskórnice

etynowego. Wszystkie te preparaty syntetyzuje się metodami biotechnologicznymi, a jedynie w przypadku glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta cząsteczkę bioleku poddaje się późniejszej modyfikacji chemicznej. Należy podkreślić, że wszystkie obecnie dostępne czynniki pobudzające erytropoezę wykazują taki sam mechanizm działania poprzez interakcję z receptorem erytropoetynowym [10]. Leki te różnią się jednak siłą wiązania z receptorem, co w konsekwencji wpływa na czas ich działania (tab. 1) [9]. Preparaty o dłuższym czasie działania (darbepoetyna alfa i glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta) wykazują mniejsze powinowactwo do receptora niż konwencjonalne epoetyny (np. alfa czy beta), co powoduje ich wolniejsze wiązanie z receptorem i większy stopień dysocjacji [10]. Wydłużenie czasu działania może w takim przypadku wynikać także ze zdolności do pobudzania nie jednego, ale również kolejnych receptorów przez podległe dysocjacji cząsteczki leku. Można przyjąć, że różnice w czasie działania poszczególnych czynników pobudzających erytropoezę wynikają przede wszystkim z różnic w eliminacji i dystrybucji, a mechanizm ich działania na poziomie receptorowym wykazuje jedynie różnice ilościowe, ale nie jakościowe [10].

PRZESŁANKI DO STOSOWANIA DŁUGODZIAŁAJĄCYCH CZYNNIKÓW ERYTROPOETYCZNYCH

W leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej za pomocą czynników pobudzających erytropoezę obserwuje się tendencję do wprowadzania preparatów o coraz dłuższym czasie działania [2]. Podstawowym założeniem takiej strategii leczenia niedokrwistości czynnikami erytropoetycznymi jest możliwość rzadszego

podawania leku, co według założeń może poprawiać komfort terapii dla pacjenta i ułatwić pracę personelu [2]. Długodziałające czynniki pobudzające erytropoezę można podawać rzadziej — raz na 2 tygodnie, a nawet raz na 4 tygodnie. Jednak należy zauważyć, że również w przypadku czynników o krótszym czasie działania, takich jak epoetyna alfa i beta, istnieją badania wskazujące na możliwość ich podawania w jednej cotygodniowej dawce lub nawet co 2 tygodnie [11, 12]. Drugą sugerowaną korzyścią z zastosowania preparatów długodziałających jest większa stabilność stężeń hemoglobiny i konieczność rzadszego dostosowywania dawek leku [8, 13]. Jak niedawno wykazano, większa liczba odchyłeń (fluktuacji) stężeń hemoglobiny od wartości zalecanych może mieć niekorzystne znaczenie rokownicze u chorych z przewlekłą chorobą nerek [13, 14]. Jest to jednak obserwacja trudna do interpretacji, ponieważ trudno określić związek przyczynowo-skutkowy, to znaczy czy duża zmienność stężeń hemoglobiny może być przyczyną zwiększonej częstości powikłań i wzrostu śmiertelności, czy odwrotnie — chorzy w gorszym stanie ogólnym, czyli z większym ryzykiem zgonu z tego powodu, charakteryzują się większymi wahaniami stężeń hemoglobiny [13, 14]. Pomimo niewątpliwych zalet, jakie ma rzadsze podawanie leku, stosowanie preparatów pobudzających erytropoezę o bardzo długim czasie działania może utrudniać leczenie w pewnych sytuacjach, na przykład gdy u leczonej osoby obserwuje się szybki wzrost stężenia hemoglobiny powyżej zalecanej granicy. W takiej sytuacji długi czas działania leku powoduje, że obniżenie dawki preparatu lub wstrzymanie jego stosowania odniesie skutek dopiero po zakończeniu czasu działania wcześniejszej podanej dawki, czyli w przypadku preparatów długodziałających nawet po kilku lub kilkunastu dniach [15]. Na taką możliwość wskazuje analiza wyników badania przedstawionego jedynie w postaci streszczenia przez Heifets i wsp. [15], które było oparte na 4 skumulowanych badaniach III fazy z glikolem metoksypolietylenowym epoetyny alfa porównywanym z krótkodziałającą epoetyną beta lub darbepoetyną alfa [5]. W tych badaniach można zaobserwować, że u chorych, u których w czasie podawania leku doszło do znacznego zwiększenia stężenia hemoglobiny (czyli > 14 g/dl), zgodnie z protokołem badania trzeba było w takim przypadku wstrzymać podawanie leków. Czas, jaki upłynął od wstrzymania leku, do momentu, w którym stężenie he-

»W leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej za pomocą czynników pobudzających erytropoezę obserwuje się tendencję do wprowadzania preparatów o coraz dłuższym czasie działania«

moglobiny zaczęło się zmniejszać, był 2-krotnie dłuższy u leczonych glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta (ok. 14 dni) niż leczonych epoetyną beta lub darbepoetyną alfa (ok. 7 dni). Ryzyko związane z taką sytuacją jest przyczyną zalecania mniejszych dawek preparatów długodziałających w okresie korekcji niedokrwistości, co z kolei powoduje, że czas potrzebny do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny jest dłuższy niż w przypadku preparatów krócej działających. Pokazuje to wyraźnie analiza badań z glikolem metoksypolietylenowym epoetyny beta, takich jak *Austrian Multicenter Isradipine cum Spirapril Study* (AMICUS) [16] i ARCTOS [17]. Można więc wysunąć wniosek, że pomimo oczywistej zalety, jaką jest zmniejszenie częstości podawania leku, preparaty o bardzo długim czasie dawkowania nie mogą być tak „elastycznie” dawkowane, jak leki krócej działające. Oczywiście, żeby potwierdzić lub wykluczyć taką tezę, potrzebne będą kolejne obserwacje, zwłaszcza długoterminowe.

CZYNNIKI ERYTROPOETYCZNE DŁUGO- I KRÓTKODZIAŁAJĄCE A ZMIENNOŚĆ STĘŻEŃ HEMOGLOBINY U LECZONYCH NIMI CHORYCH

Jak podano powyżej, jedną z przesłanek do wprowadzania czynników o długim lub bardzo długim czasie działania była możliwość uzyskania większej stabilności stężeń hemoglobiny. Zagadnieniu temu poświęcono w ostatnich latach sporo badań, ale nie ma też na razie jednoznacznego rozstrzygnięcia, czy rzeczywiście czas działania danego czynnika wpływa na stabilność stężeń hemoglobiny. Jak na razie nie ma przekonujących dowodów na to, że im dłuższy czas działania leku, tym uzyskane stężenia hemoglobiny wykazują mniejsze wahania. Pojawily się nawet przeciwne obserwacje wskazujące na większą stabilność stężeń hemoglobiny u chorych leczonych czynnikami o krótszym czasie działania [18, 19]. W pierwszym z tych artykułów (opublikowanym w 2007 r.), który wskazywał na taką możliwość, przedstawiono wyniki analizy bazy danych chorych leczonych w 17 stacjach dializ w Australii w latach 2003–2004 [18]. Porównywano zmienność stężeń hemoglobiny (indywidualną wariancję jej stężeń) u chorych leczonych dwoma różnymi czynnikami erytropoetycznymi: epoetyną alfa i darbepoetyną alfa. Wykazano, że wariancja stężeń hemoglobiny (czyli jej zmienność) była większa u chorych leczonych długodziałającym czynnikiem, to znaczy darbepoetyną alfa (24%), niż u cho-

rych otrzymujących krócej działającą epoetynę alfa ($p < 0,0001$), mimo bardzo zbliżonych średnich stężeń hemoglobiny w okresie obserwacji (odpowiednio: 11,33 i 11,43 g/dl). Kolejne badanie tego samego zespołu autorów reprezentujących *Australian Renal Anaemia Group* opublikowano 2 lata później [19]. Objęło ono 8783 chorych leczonych darbepoetyną lub epoetyną alfa, u których wykonano co najmniej 5 kolejnych oznaczeń stężeń hemoglobiny. Zmienność stężeń hemoglobiny u chorych hemodializowanych leczonych epoetyną alfa podawaną dożylnie oraz chorych hemodializowanych, dializowanych otrzewnowo i jeszcze niedializowanych otrzymujących epoetynę alfa podskórnie była niższa o, odpowiednio, 9%, 17%. Natomiast zmienność tych stężeń była o 19% i 26% niższa niż w przypadku chorych leczonych darbepoetyną alfa w odpowiednich wskazaniach i drodze podawania. Podobnie jak we wcześniejszej pracy tutaj też nie obserwowano znamiennych różnic średnich stężeń hemoglobiny przy stosowaniu każdego z preparatów. Kolejnych dowodów na możliwość mniejszych wahań stężeń hemoglobiny przy podawaniu krócej działających czynników erytropoetycznych dostarcza opublikowana w 2009 w „Clinical Journal of the American Society of Nephrology” analiza 6165 chorych w okresie przeddializacyjnym leczonych epoetyną lub darbepoetyną alfa (razem 49% analizowanej grupy) lub nieleczonych [20]. Wykazano, że podawanie czynników pobudzających erytropoezę, niezależnie od ich rodzaju, zwiększało zmienność stężeń hemoglobiny. Świadczy to o tym, że niezależnie od czasu działania czynniki erytropoetyczne są podawane w sposób нефizjologiczny, czyli niezgodnie ze wzorcem fizjologicznego wydzielania epoetyny. W modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa wykazano, że stosowanie krótkodziałającej epoetyny alfa było czynnikiem znacznie słabiej związanym ze wzrostem zmienności stężeń hemoglobiny niż stosowanie darbepoetyny alfa (iloraz szans 2,53 względem 4,12). Obecnie nie ma jeszcze podobnych analiz porównujących zmienność stężeń hemoglobiny u chorych leczonych czynnikiem erytropoetycznym o bardzo długim czasie działania, to znaczy glikolem metoksypolietylenowym epoetyny alfa, z leczeniem czynnikami o krótszym czasie działania, takimi jak epoetyna beta czy darbepoetyna alfa, chociaż badania, które mogłyby dostarczyć potrzebnych danych, przeprowadzono w ramach obszernego programu III fazy badań klinicznych stanowiących podstawę do rejestracji tego czynnika przez Euro-

►► Pomimo zalety, jaką jest zmniejszenie częstości podawania leku, preparaty o bardzo długim czasie dawkowania nie mogą być tak „elastycznie” dawkowane, jak leki krócej działające◄◄

pejską Agencję ds. Leków (EMA, *European Medicines Evaluation Agency*) (badania ARC-TOS [17] i STRIATA [21], w którym porównywano ten lek do darbepoetyny alfa, i AMICUS [16], MAXIMA [22], PROTOS [23] i RUBRA [24], w których lekiem referencyjnym była epoetyna beta). Z tego powodu należy się więc spodziewać, że analizy wpływu tego czynnika na zmienność stężeń hemoglobiny mogą zostać opublikowane w najbliższym czasie. Do tego czasu, biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, można jednak sądzić, że zastosowanie czynników erytropoetycznych o dłuższym czasie działania nie prowadzi do

zmniejszenia wahań stężeń hemoglobiny, a może nawet je zwiększać. Z drugiej strony taki efekt nie wydaje się zaskakujący, jeśli zauważyć, że im czynnik erytropoetyczny podawany jest rzadziej, tym zmiany jego stężeń we krwi bardziej różnią się od fizjologicznego cyklu wydzielania endogennej erytropoetyny. Podobnie im bardziej są zmodyfikowane właściwości farmakokinetyczne leku w stosunku do endogennego hormonu, tym mniej działanie leku naśladuje to działanie zachodzące w warunkach fizjologii organizmu. Są to jednak tylko hipotezy, które trzeba będzie potwierdzić w odpowiednio zaprojektowanych badaniach.

STRESZCZENIE

Czynniki pobudzające erytropoezę (ESA) stanowią obecnie podstawę farmakoterapii niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek we wszystkich jej stadiach. Czas półtrwania w surowicy pierwszych czynników erytropoetycznych wprowadzonych do zastosowań klinicznych, czyli epoetyny alfa i beta, wynosił od 7–9 godzin (podawanie dożylnie) do 19–24 godzin (podawanie podskórne). Kolejno wprowadzane czynniki erytropoetyczne (darbepoetyna alfa i glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta) wykazywały już dłuższy czas półtrwania — trwający nawet 137 godzin w przypadku tego ostatniego czynnika. Podstawowymi przesłankami do wprowadzenia czynników erytropoetycznych o długim czasie działania było zwiększenie komfortu chorego poprzez zmniejszenie liczby wstrzyknięć i nadzieje na uzyskanie większej stabil-

ności stężenia hemoglobiny — czynnika, który jest silnie powiązany z ryzykiem zgonu u tych chorych. Pomimo rosnących doświadczeń w stosowaniu długodziałających ESA, nie ma do tej pory przekonujących dowodów na występowanie mniejszych wahań stężeń hemoglobiny u leczonych nimi chorych, a nawet pojawiły się obserwacje wskazujące na przeciwstawne zależności, to znaczy na większą stabilność stężeń hemoglobiny przy stosowaniu ESA o krótszym czasie działania. Wydaje się więc, że choćby z tego względu czynniki pobudzające erytropoezę o krótkim czasie działania wciąż stanowią cenną i równoważną opcję terapeutyczną u chorych z niedokrwistością nerkopochodną zarówno dializowanych, jak i w okresie przeddializacyjnym.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 2, 132–137

Słowa kluczowe: czynniki pobudzające erytropoezę, erytropoetyna, niedokrwistość nerkopochodna, farmakokinetyka

Piśmiennictwo

1. Lankhorst C.E., Wish J.B. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev.* 2010; 24: 39–47.
2. Macdougall I.C., Ashenden M. Current and upcoming erythropoiesis-stimulating agents, iron products, and other novel anemia medications. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2009; 16: 117–130.
3. Jelkmann W. Recombinant EPO production — points the nephrologists should know. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 2749–2753.
4. Nangaku M., Eckardt K.U. Pathogenesis of renal anemia. *Semin. Nephrol.* 2006; 26: 261–268.
5. Lin F.K., Suggs S., Lin C.H. i wsp. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 82: 7580–7584.
6. Sunder-Plassmann G., Hoerl W.H. The clinical potential of novel erythropoiesis stimulating protein. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2001; 1: 733–739.
7. Egrie J.C., Browne J.K. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br. J. Cancer* 2001; 84 (supl. 1): S3–S10.
8. Macdougall I.C. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr. Hematol. Reports* 2005; 4: 436–440.
9. Sulowicz W. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): a new perspective in anaemia management. *BAN-TAO J* 2006; 4: 77–80.
10. Gross A.W., Lodish H.F. Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 2024–2032.
11. Grzeszczak W., Sulowicz W., Rutkowski B. i wsp. The efficacy and safety of once-weekly and once-fortnightly subcutaneous epoetin beta in peritoneal dialysis patients with chronic renal anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 936–944.

12. Benz R., Schmidt R., Kelly K., Wolfson M. Epoetin alfa once every 2 weeks is effective for initiation of treatment of anemia of chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 215–221.
13. Kalantar-Zadeh K., Aronoff G.R. Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 479–487.
14. Yang W., Israni R.K., Brunelli S.M. i wsp. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 3164–3170.
15. Heifets M., Dougherty F.C., Beyer U. i wsp. Hemoglobin decline after withholding C.E.R.A. administration is not influenced by the long half life of C.E.R.A. *World Congress of Nephrology 2007*, S-PO-0569.
16. Klinger M., Arias M., Vargemzis V. i wsp. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50: 989–1000.
17. Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R. i wsp. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 337–347.
18. Walker R., Pussell B.A. on behalf of the Australian Renal Anaemia Group: Fluctuations in haemoglobin levels in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin alfa or intravenous darbepoetin alfa. *Nephrology* 2007; 12: 448–451.
19. Walker R., Pussell B.A. on behalf of the Australian Renal Anaemia Group: Fluctuations in haemoglobin levels in haemodialysis, pre-dialysis and peritoneal dialysis patients receiving epoetin alfa or darbepoetin alfa. *Nephrology* 2009; 14: 689–695.
20. Boudville N.C., Djurdjev O., Macdougall I.C. i wsp. Hemoglobin variability in nondialysis chronic kidney disease: examining the association with mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1176–1182.
21. Canaud B., Mingardi G., Braun J. i wsp. STRIATA Study Investigators. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3654–3661.
22. Levin N.W., Fishbane S., Canedo F.V. i wsp. MAXIMA study investigators. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007; 370: 1415.
23. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P. i wsp. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 637–646.
24. Spinowitz B., Coyne D.W., Lok C.E. i wsp. RUBRA Study Investigators. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28: 280–289.